

001782950

WPI Acc No: 1977-03907Y/197703

Dental compsn. for treatment and prophylaxis of pardontosis - contains
1,1-dioxo perhydro 1,2,4-thiadiazines, esp. tauroline

Patent Assignee: GEISTLICH CHEM IND AG (GEIS); GEISTLICH SOEHNE AG E
(GEIS)

Number of Countries: 004 Number of Patents: 005

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
BE 843359	A	19761223			197703	B
DE 2628265	A	19770120			197704	
FR 2316954	A	19770311			197716	
CA 1066622	A	19791120			197949	
DE 2628265	C	19860731			198631	

Priority Applications (No Type Date): GB 7526767 A 19750624

Abstract (Basic): BE 843359 A

Dental preparation for the treatment and/or prophylaxis of
pardontosis contains >=1 cpd. of formula (I): (where R1 = H or opt.
branched 1-6C alkyl and R2 = H or a group (II)).

Preparation is used for treatment and prevention of pardontosis.
(I) are formaldehyde releasing antibacterials which are effective
against bacterial plaque and the toxins produced by these bacteria.

Pref. cpd. is (I: R1=H, R2=Gp.II) (Tauroline) which has very low
toxicity when administered for long period. Cpd. where R1 = alkyl tend
to have an affinity for the gums which improves their effectiveness.

⑧ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑪ DE 2628265 C2

⑬ Int. Cl. 4:
A61K 31/54
A 61 K 7/16

DE 2628265 C2

⑯ Aktenzeichen: P 26 28 265.5-41
⑯ Anmeldetag: 24. 6. 78
⑯ Offenlegungstag: 20. 1. 77
⑯ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 31. 7. 86

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑭ Unionspriorität: ⑯ ⑯ ⑯
24.06.75 GB 26767-75

⑮ Patentinhaber:
Ed. Geistlich Söhne AG für chemische Industrie,
Wolhusen, Luzern, CH

⑯ Vertreter:
Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Klingseisen, F.,
Dipl.-Ing.; Zumstein, F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anw., 8000 München

⑰ Erfinder:
Geistlich, Peter, Stansstadt, CH; Pfirrmann, Rolf
Wilhelm, Luzern, CH

⑯ Im Prüfungsverfahren entgegengehaltene
Druckschriften nach § 44 PatG:
GB 11 24 285

⑯ Verwendung von Taurolin und Taurultam gegen Parodontose

BEST AVAILABLE COPY

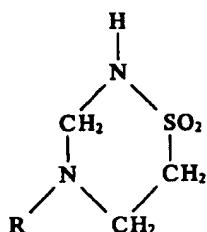
DE 2628265 C2

26 28 265

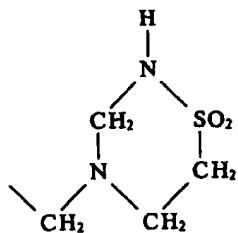
1

Patentanspruch:

Verwendung einer Verbindung der Formel



worin R ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel



bedeutet, zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Parodontose, in Form einer Zahnpaste, eines Zahngels oder eines Mundwassers.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Taurolin und Taurultam zur Behandlung der Zähne und von Infektionen des Zahnfleisches und insbesondere der Parodontose.

Die Parodontose ist eine fortschreitende chronisch inflammatorische Infektion der unmittelbaren Umgebung der Zahnwurzel und des Zahnbettes (Parodontum). Diese Erkrankung, die zunehmend bei Männern und Frauen im Alter von über 30 Jahren auftritt, setzt sich nach und nach an der Zahnfleischgrenze der periodontalen Membran und der knöchernen Höhlung für den Zahn fest.

Ein gesundes Zahnfleisch umgibt den Zahnhals fest, treten jedoch Durchblutungsstörungen auf, so erschlafft es, neigt zu Blutungen und löst sich vom Zahn ab, wodurch eine Tasche in der Gingiva entsteht.

Die Parodontose wird durch Bakterien und ihre metabolischen Produkte hervorgerufen und geht mit der Bildung von Zahstein und durch Bakterien hervorgerufenen Flecken einher. Es wurde nun gefunden, daß, obwohl Zahnpräparate seit vielen Jahren im allgemeinen Bakterizide enthalten, ohne dabei einen wesentlichen Schutz gegen die Parodontose zu bieten, eine spezielle Klasse von Bakteriziden sehr wirksam ist. Es wird angenommen, daß diese Wirksamkeit durch die einzigartige Wirkung der betreffenden Verbindungen nicht nur gegenüber den Bakterien, sondern auch gegenüber den durch die Bakterien erzeugten Toxinen bedingt wird.

Die Bakterizide, die als wirksam gegen die Parodontose gefunden wurden, sind das Taurolin und Taurultam, die in der britischen Patentschrift 11 24 285 näher be-

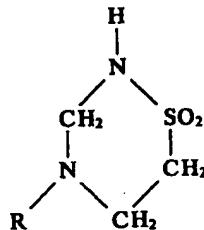
2

schrieben sind.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung einer Verbindung der Formel

5

(I)

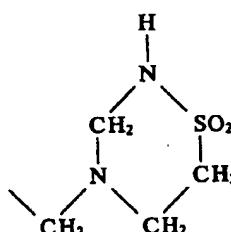


(I)

15

worin R ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel

20



30 bedeutet, zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Parodontose, in Form einer Zahnpaste, eines Zahngels oder eines Mundwassers.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I ist in der britischen Patentschrift 11 24 285 beschrieben.

35 Es sei festgestellt, daß die hier genannten Formaldehydträger wirksam bei der Behandlung von Parodontose sind, wohingegen Chlorhexidin, das bisher zur Behandlung von Parodontose vorgeschlagen wurde, keine Wirksamkeit gegenüber bakteriellen Toxinen aufweist

40 und daher zur Behandlung dieser Erkrankung nicht geeignet ist. Darüber hinaus weisen die bisher verwendeten Lösungen von Chlorhexidin-digluconat den Nachteil auf, daß sie eine Gelbfärbung der Zähne bewirken und außerdem einen unangenehmen bitteren Geschmack

45 besitzen. Darüber hinaus ist es bekannt, daß Chlorhexidin durch Zersetzung zur Bildung von p-Chloranilin, einer sehr toxischen Substanz, führt, so daß es nicht für die Langzeit-Behandlung im Mundbereich geeignet ist (vgl. Helv. Odont. Acta, Bd. 19, Oktober 1975, S. 57–61).

Im allgemeinen ist die Konzentration der wirksamen Substanz in Zahnpräparaten bei der therapeutischen Behandlung einer ausgeprägten Parodontose größer als bei der prophylaktischen Behandlung von Zähnen zur Verhinderung dieser Erkrankung. Für therapeutische Zwecke sollten die Zahnpräparate 1 bis 3%, vorzugsweise etwa 2%, des aktiven Materials enthalten, wohingegen sie für prophylaktische Zwecke 0,5 bis 1,5%, vorzugsweise etwa 1%, des aktiven Materials enthalten sollten.

60 Zahnpräparate, in die das aktive Material eingearbeitet wird, sind in erster Linie Zahnpasten, sowohl vom schäumenden als auch vom nicht-schäumenden Typ, Zahngels und Mundwässer bzw. Mundwäschchen. Eine erfundungsgemäße Zahnpaste kann eine übliche Zusammensetzung aufweisen und kann daher derartige Bestandteile wie Verdickungsmittel oder Bindemittel, Befeuchtungsmittel, schäumende Mittel, reinigende Mittel, konservierende Mittel, süßende Mittel, ge-

26 28 265

3

4

schmackgebende Mittel und Wasser enthalten.

Eindickende oder Binde-Mittel sind im allgemeinen hydrophile Kolloide mit einer relativ hohen Viskosität, so daß sie eine cremeartige Konsistenz an die Paste verleihen und können beispielsweise Substanzen wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Alginate, Carrageene, Hydroxyäthylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Kieselsäure sein. Im allgemeinen kann die Menge des Bindemittels oder Eindickungsmittels im weiten Bereich variiert werden je nach der Natur der anderen Komponenten und kann von 1 bis 30% oder mehr betragen.

Befeuchtende Mittel können Verbindungen wie Glycerin, Sorbit oder Propylenglycol umfassen; diese Substanzen können einen relativ großen Anteil der Zusammensetzung, beispielsweise 10 bis 30%, ausmachen.

Konservierungsmittel, die vorhanden sein können, umfassen Substanzen wie Hydroxybenzoësäureester. Süßungsmittel umfassen Substanzen wie Saccharin oder Natriumcyclamat. Geschmackgebende Mittel umfassen verschiedene aromatische Öle, beispielsweise die üblichen Öle mit Minzgeschmack.

Das Reinigungsmittel ist im allgemeinen ein sehr fein kristallines Pulver, das zur Erzeugung eines leichten Abriebs geeignet ist. Die geeignete Substanz ist Calcium-phosphatdihydrat, jedoch können andere Substanzen, einschließlich Calciumcarbonat, Calciumpyrophosphat, Aluminiumhydroxid, Aluminiumoxid, Calciumlactat, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat und ausgefällt Siliciumdioxid verwendet werden.

Im allgemeinen ist nur eine geringe Menge an oberflächenaktivem Material vorhanden, um die Reinigung der Zähne zu unterstützen, selbst wenn die Zahnpaste nicht schäumen soll. Es ist eine Vielzahl von oberflächenaktiven Mitteln erhältlich. Eine speziell geeignete Klasse sind Polyoxyäthylenderivate von Zuckeralkoholmonoestern wie Polyoxyäthylensorbitanmonolaurat und -monostearat. Ein anderes Produkt dieses Typs ist das Polyoxyäthylenderivat von Ricinusöl, das unter dem Namen Cremophor EL handelsüblich ist. Es ist jedoch ersichtlich, daß ein weiter Bereich ähnlicher Materialien aus den üblichen erhältlichen oberflächenaktiven Mitteln gewählt werden kann. Im allgemeinen wird ein nicht-ionisches oberflächenaktives Mittel bevorzugt. In nicht-schäumenden Präparaten liegt die Menge solcher nicht-ionischer oberflächenaktiver Mittel in der Größenordnung von 0,5 bis 1,5%.

Wird eine schäumende Zahnpaste gewünscht, so arbeitet man vorzugsweise ein anionisches oberflächenaktives Mittel wie ein langketziges Sulfat oder Sulfonatsalz ein, beispielsweise Natriumaurylsulfat. Diese Substanzen können beispielsweise in einer Menge von 1 bis 3%, z. B. etwa 2%, vorliegen. Das vorhandene Wasser wird vorzugsweise entionisiert, um Schwierigkeiten bei der Formulierung zu vermeiden.

Es ist ersichtlich, daß viele Varianten für die erfundungsgemäßigen Zahnpastenformulierungen möglich sind und vorstehend wurden lediglich Beispiele für mögliche Bestandteile aufgeführt.

Zahngels sind im allgemeinen den Zahnpasten sehr ähnlich, weisen jedoch keine zahnreinigenden Materialien mit Abriebefekt auf und sind daher im allgemeinen optisch relativ klar. In derartigen Formulierungen ist im allgemeinen ein medizinisch verträglicher Farbstoff vorhanden.

Mundwässer bzw. Mundwäschen gemäß der Erfahrung können ebenfalls vom üblichen Typ sein und umfassen beispielsweise süßende und aromaggebende Mit-

tel, oberflächenaktive Mittel und gewöhnlich Äthanol. Oberflächenaktive Mittel, die vorhanden sein können, umfassen nichtionische oberflächenaktive Mittel wie die vorstehend im Hinblick auf Zahnpasten erwähnten Polyoxyäthylenderivate, sowie die vorstehend erwähnten anionischen oberflächenaktiven Mittel. Im allgemeinen werden Mundwässer therapeutisch verwendet und enthalten daher das aktive Material in höheren Dosierungen als vorstehend angegeben.

Erfundungsgemäßige Präparate können gegebenenfalls mindestens einen weiteren aktiven Bestandteil enthalten, wie beispielsweise eine gegen die Bildung von durch Bakterien erzeugte Flecken aktive Substanz, beispielsweise Natriumbenzoat, höhermolekulare Polyphosphate, Natriummetaphosphat, Magnesiumtartrat, Polyvinylpyrrolidon, Polysiloxane oder Natriumsulfocinoleat. Ähnliche Präparate können Substanzen enthalten, die aktiv gegen Karies sind, beispielsweise Fluorverbindungen.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfahrung:

Beispiel 1: Zahngel

25	21,0%	Sident 3 (Kieselsäure; Degussa)
	29,0%	Glycerin
	28,0%	Karion F liquid (70% Sorbitollösung: E. Merck, Darmstadt)
30	13,0%	Propylenglykol
	3,75%	Wasser (entionisiert)
	0,05%	Saccharin (rein)
	1,0%	Taurolin
	0,4%	Tween 20 (Polyoxyäthylen-sorbitan-monolaurat: Atlas)
	0,8%	Tween 60 (Polyoxyäthylen-sorbitan-monostearat: Atlas)
	1,0%	Oleum menthae
	2,0%	Texapon K 12 (Natriumlauryl-salat: Henkel/Dehydag)

Beispiel 2: Zahngel, schäumend

2,0%	Texapon K 12
1,0%	Taurolin
1,5%	Natrosol HR 250 (Hydroxyäthyl-cellulose: Hercules Powder)
10,0%	Kollidon 30 oder 17 (Polyvinylpyrrolidon: BASF)
0,5%	Carmoisine B (Fast RED E) C.I. 16045 (roter Farbstoff)
82,8%	Wasser (entionisiert)
0,5%	Saccharin 10% Lösung
0,8%	Tween 60
0,4%	Tween 20
0,5%	Oleum menthae

Beispiel 3: Zahngel, nicht-schäumend

1,0%	Taurolin
1,5%	Natrosol HR 250
10,0%	Kollidon 30 oder 17
0,5%	Carmoisine B (Fast RED E) C.I. 16045
3,0%	Cremophor EL (Ricinusöl-Äthylenoxid-Addukt: BASF)
0,5%	Oleum menthae
1,0%	Äthanol
0,5%	Saccharin 10%ige Lösung
82,0%	Wasser (entionisiert)

26 28 265

5

Beispiel 4: Zahngel, nicht-schäumend

1,0%	Carbopol 934 (Acrylsäurepolymeres: B.F. Goodrich)	1,0%	Methocell 4000 cps.
5,0%	Kollidon 30 oder 17	5	Taurolin
1,0%	Taurolin	21,7%	Wasser (entionisiert)
0,3%	Carmoisine B (Fast RED E) C.I. 16045	19,0%	Propylenglykol
90,5%	Wasser (entionisiert)	9,3%	Glycerin
0,5%	Saccharin 10%ige Lösung	0,5%	Saccharin 10%ige Lösung
0,5%	Oleum menthae	1,0%	Paraffinöl
0,8%	Tween 60	1,0%	Oleum menthae
0,4%	Tween 20	2,0%	Texapon K 12

pH mit Triäthanolamin auf 7 eingestellt.

Beispiel 5: Zahngel, nicht-schäumend

1,0%	Carbopol 940	33,0%	Calciumcarbonat (ausgefällt)
5,0%	Kollidon 30 oder 17	34,8%	Wasser (entionisiert)
1,0%	Taurolin	20,0%	Glycerin
0,5%	Carmoisine B (Fast RED E) C.I. 16045	3,0%	Sorbitol (Feine Kieselsäure: Degussa)
88,5%	Wasser (entionisiert)	2,0%	Aerosil
0,5%	Saccharine 10%ige Lösung	2,0%	Texapon K 12
0,5%	Oleum menthae	1,0%	Oleum menthae
3,0%	Cremophor EL	1,2%	Texamid 578 L (Natriumalginat: Henkel/ Dehydag)

Beispiel 6: Zahngel, nicht-schäumend

1,0%	Taurolin	30	B Beispiel 11: Mundwasser
1,5%	Natrosol HR 250	79,0%	Wasser (entionisiert)
10,0%	Kollidon 30	2,0%	Taurolin
0,5%	Carmoisine B (Fast RED E) C.I. 16045	1,0%	Texapon K 12
0,5%	Oleum menthae	15,0%	Äthanol
2,0%	Äthanol	0,5%	Saccharin 10%ige Lösung
4,0%	Saccharin 1,0%ige Lösung	0,5%	Oleum menthae
1,0%	Cremophor EL (Ricinusöl mit Äthylen- oxid: BASF)	2,0%	Tween 80 (Polyoxyäthylensorbitan-mo- nooleat: Atlas)
79,5%	Wasser (entionisiert)		

Beispiel 7: Zahngel, nicht-schäumend

1,0%	Carbopol 941	45	B Beispiel 12: Mundwasser
5,0%	Kollidon 30 oder 17	73,8%	entsalztes Wasser
1,0%	Taurolin	2,0%	Taurolin
0,5%	Carmoisine B (Fast RED E) C.I. 16045	10,0%	Äthanol
90,3%	Wasser (entionisiert)	1,5%	Parfum dentifrice 24/45 (Charabot, Frank- reich)
0,5%	Oleum menthae	0,2%	Metholkristallin
0,8%	Tween 60	5,0%	Tinct. arnica
0,4%	Tween 20	5,0%	Hamaelis-Extrakt
0,5%	Saccharin 10%ige Lösung	0,5%	Kamillen-Extrakt

Beispiel 8: Zahnpaste, schäumend

1,0%	Methocell 4000 cps. (Methylcellulose: Dow Chemical Midland, Mich., USA)	55	
1,0%	Taurolin	2,0%	
23,05%	Wasser (entionisiert)	10,0%	
19,0%	Propylenglykol	1,5%	
9,3%	Glycerin	0,2%	
0,25%	Nipagin M (Methyl-p-hydroxybenzoat: 60 Nipa Laboratories Treforest, Pontypridd) (kann weggelassen werden)	5,0%	
0,5%	Saccharin 10%ige Lösung	5,0%	
1,2%	Paraffinöl	0,5%	
1,0%	Oleum menthae	2,0%	
2,0%	Texapon K 12		
41,7%	Calcium-phosphat-dihydrat		

BEST AVAILABLE COPY